Aus der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie
der Universität Düsseldorf
(Leiter: Prof. Dr. med. J. O. Arndt)

DIE ANÄSTHETISCHE POTENZ VON INHALATIONS- UND INJEKTIONSANÄSTHETIKA AUF GRUND VON KONZENTRATIONS- BZW. DOSIS-WIRKUNGSBEZIEHUNGEN - EINE STUDIE AN FISCHEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Karl Rathmer
aus Stadtlohn

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0153

Aus der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie
der Universität Düsseldorf
(Leiter: Prof. Dr. med. J. O. Arndt)

DIE ANÄSTHETISCHE POTENZ VON INHALATIONS- UND INJEKTIONS-ANÄSTHETIKA AUF GRUND VON KONZENTRATIONS- BZW. DOSIS-WIRKUNGSBEZIEHUNGEN - EINE STUDIE AN FISCHEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Karl Rathmer

aus Stadtlohn

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. J.-O. Arndt

Korreferent
gez. Priv.-Doz. Dr. Dr.
U. Borchard

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.1.	Einleitung	1 - 2
1.2.	Fragestellung	2 - 6
2.	Methodik	7 - 11
2.1.	Tiere	
2.2.	Versuchsansatz	
2.3.	Versuchsablauf	
2.4.	Getestete Anästhetika und Herstellung der Testlösungen	
2.5.	Bestimmung der aufgenommenen Substanzmengen	
2.6.	Datenanalyse	
3.	Ergebnisse	12 - 23
4.	Diskussion	24 - 41
4.1.	Methodenkritik	
4.2.	Wirkungsvergleich auf der Basis der Alveolar- und Blutkonzentrationen	
4.3.	Wirkungsvergleich auf der Basis der Dosis	
5.	Zusammenfassung	43 - 46
6.	Literatur	45 - 48

1.1. EINLEITUNG

Seit der Entdeckung der Narkose stellt sich das Problem der sachgerechten Dosierung der Narkosemittel, die eine zwar ausreichende, aber gleichzeitig nebenwirkungsfreie Narkose bewirken soll. Nicht zuletzt zur Vermeidung von unerwünschten Nebeneffekten werden Narkosen heute nur noch selten als Mononarkosen, d. h. mit einem einzigen Narkosemittel durchgeführt, vielmehr werden die verschiedenen Narkosekomponenten - Analgesie, Bewußtlosigkeit, Muskelrelaxation - durch die gezielte Anwendung entsprechender Pharmaka, also von Analgetika, Hypnotika und Muskelrelaxantien manipuliert. Dabei spielen die Inhalationsanästhetika wohl wegen der einfachen, über die Lungenbelüftung von außen leicht möglichen Steuerbarkeit ihrer Aufnahme bzw. Elimination die Hauptrolle gegenüber den Injektionsanästhetika, die erst nach Biotransformation über Niere oder Leber eliminiert werden, deren Ausscheidung also von außen praktisch nicht mehr zu beeinflussen ist.

Aus der Sicht des Patienten bedeutet insbesondere die Einführung injizierbarer Hypnotika einen wesentlichen Fortschritt, weil damit unter anderem die subjektiv unangenehme Einleitungsphase der Inhalationsnarkose rasch zu überbrücken ist. Aus diesem Grunde wird heute praktisch jede Narkose mit einem injizierbaren Hypnotikum eingeleitet. Allerdings woh-

UNIV. LONDON MED.

nen den injizierbaren Hypnotika auf Grund ihrer relativ geringen therapeutischen Breite mit Werten zwischen 4 bis maximal 30 (CHILD et al. 1971; JANSSEN et al. 1975) auch Gefahren inne, so daß es nicht überrascht, wenn die pharmazeutische Forschung bemüht bleibt, bessere, d. h. nebenwirkungsfreie und zugleich potente Narkotika zu entwickeln. Von den Nebenwirkungen der Injektionsanästhetika sind besonders jene direkter Art am Herzen gefürchtet. Diese lassen sich zwar am isolierten Herzen relativ einfach studieren und mit denen der Inhalationsanästhetika vergleichen, es kommt aber darauf an, diese Nebenwirkungen den Hauptwirkungen am ZNS gegenüberzustellen. Dabei wirft jedoch der Versuch, die narkotische Wirkung von Inhalations- und Injektionsanästhetika zu vergleichen, wegen prinzipieller Unterschiede in den Pharmakokinetiken und in der Methodik an den Lungenatmern Probleme auf, die im folgenden beleuchtet werden sollen und Veranlassung geben, einen Wirkungsvergleich am Fisch anzustellen.

1.2. Fragestellung:

Die Wirkung von Pharmaka wird üblicherweise auf der Basis ihrer Dosis-Wirkungsbeziehungen verglichen, d. h. auf Grund derjenigen Mengen, die zur Erzielung eines bestimmten Effektes nötig sind. Dieses Prinzip ist zwar ohne weiteres auf

Injektions-, nicht jedoch auf Inhalationsanästhetika anzuwenden, da bei den Inhalationsanästhetika die Dosis, d. h. die aufgenommene Menge, nicht einfach zu ermitteln ist. Es hat sich deshalb eingebürgert, die anästhetische Potenz von Inhalationsanästhetika auf Grund von Konzentrations-Wirkungsbeziehungen zu vergleichen. Maßzahlen dafür sind die sogenannten MAC-Werte (englisch: Minimum Alveolar Concentration), nämlich jene minimalen alveolären Konzentrationen, bei denen in 50 % der Fälle ein standardisierter Schmerzreiz nicht mehr mit einer Abwehrreaktion beantwortet wird (EGER et al., 1965). Dabei wird impliziert, daß sich zum Zeitpunkt des Schmerztestes sämtliche Verteilungsräume, also insbesondere Alveolarraum, Blut und Hirngewebe, im Diffusionsgleichgewicht im Sinne des Partialdruckgleichgewichts befinden. Die Angleichung der Partialdrucke in allen Verteilungsräumen ist im Zeitverlauf von den physiologischen Gegebenheiten hinsichtlich Atmung, Kreislauf und vor allem Gehirndurchblutung, aber auch von den physikalischen Eigenschaften der Pharmaka, insbesondere ihren Verteilungskoeffizienten zwischen Gas und Blut bzw. Blut und Gewebe abhängig.

Die aus Dosis- bzw. Konzentrations-Wirkungsbeziehungen abgeleiteten Maßzahlen der anästhetischen Potenz sind demnach nicht identisch, so daß von ihnen ausgehend Injektions- und Inhalationsanästhetika nicht zu vergleichen sind. Der beiden

Stoffgruppen gemeinsame Wirkungsparameter ist jedoch nach übereinstimmender Ansicht ihre - gegenwärtig leider nicht direkt zu messende - Gehirnkonzentration (BOURNE 1964), die indes unter Berücksichtigung der Blut-Gehirn-Verteilungskoeffizienten eine Funktion der Blutkonzentration ist. DAS (1975) stellte deshalb die sogenannte minimale Blutkonzentration (Minimum Blood Concentration = MBC) den minimalen alveolären Konzentrationen (MAC) als universelleres, auch auf injizierbare Anästhetika anwendbares Konzept gegenüber. Allerdings sind der Anwendung dieses Prinzips praktisch-methodische Grenzen gesetzt; denn Unterschiede im Zeitverlauf der Blutkonzentrationen bei den Inhalations- und Injektionsanästhetika machen die serielle Bestimmung der Blutkonzentrationen notwendig. Während nämlich die Blutkonzentration bei den Injektionsanästhetika am Ende der Injektion ihr weit über der anästhetischen Grenzkonzentration liegendes Maximum hat und danach innerhalb weniger Minuten auf Grund von Umverteilungsprozessen unter den Grenzwert abfällt, steigen die Blut- und damit die Gehirnkonzentrationen bei den Inhalationsanästhetika je nach ihrer Gas-Blut-Löslichkeit solange an, bis die Partialdrucke in den Verteilungsräumen ein Diffusionsgleichgewicht erreicht haben. Es sind also prinzipielle Unterschiede in der Pharmakokinetik mit abfallender Blut- bzw. Gehirnkonzentration bei der einen, hingegen ansteigender bei der anderen Stoffgruppe, die die Anwendung

des MBC-Konzeptes zumindest bei Lungenatmern komplizieren.

Namentlich die zuletzt genannten Schwierigkeiten geben Veranlassung, den Wirkungsvergleich an Fischen anzustellen; denn diese Tiere nehmen bekanntlich Inhalations- wie Injektionsanästhetika aus dem Wasser durch die Kiemen auf, d. h. bei ihnen wird die Anflutungsphase durch einen Gasraum als wesentliche Ursache für die unterschiedliche Pharmakokinetik beider Substanzgruppen eliminiert und somit eine Angleichung der Aufnahmekinetiken als Basis besserer Vergleichbarkeit erzielt. Dieser Gesichtspunkt veranlaßte schon OVERTON im Jahre 1901, seine Narkosestudien an Kaulquappen, die ja wie Fische ebenfalls Kiemenatmer sind, vorzunehmen. Fische wurden auch von anderer Seite zum Studium der Wirkung von Hypnotika (ADAM et al. 1962), bzw. Anästhetika verwendet (CHERKIN u. CATCHPOOL 1964). Ihre Empfindlichkeit für die Narkosewirkung von Anästhetika stimmt - legt man die MAC-Werte zu Grunde - mit der von Lungenatmern annähernd überein (CHERKIN u. CATCHPOOL 1964; Quasha et al. 1980).

Bei einfacher Versuchsanordnung ist die Reaktion von Fischen auf Anästhetika leicht zu beurteilen, und auf Grund der oben erwähnten relativ einfachen Aufnahmekinetik für Pharmaka ist ein Wirkungsvergleich leicht möglich. Es wurde deshalb an Fischen die anästhetische Wirkung der Injektionshypnotika Hexobarbital, Methohexital und Etomidat sowie der

Inhalationsanästhetika Halothan, Methoxyfluran und Enfluran studiert, die Aufnahmekinetik für die verschiedenen Substanzen analysiert und ihre Wirkung auf der Grundlage von Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungsbeziehungen verglichen.

2. METHODIK

2.1. Tiere

Die Untersuchungen wurden an insgesamt etwa 400 tropischen Fischen der Art Xiphophorus Helleri (Roter Schwertträger) durchgeführt, die an Süßwasser von 27 Grad C adaptiert waren. Ihr mittleres Körpergewicht betrug 2.59 +/- 0.73 g. Die Experimente fanden in der Zeit von April 1978 bis Oktober 1979 statt.

2.2. Versuchsansatz

Als Kriterium der Narkosewirkung eignet sich bei Fischen der Verlust der Stellreflexe, der sich durch Einnahme der Seiten- bzw. Rückenlage manifestiert. Es wurde deshalb der Zeitpunkt bestimmt, zu welchem bei den Fischen nach Exposition mit einem Narkosemittel die Stellreflexe erloschen, d. h. die Tiere Seiten- oder Rückenlage einnahmen. Nach BONATH (1978) kann man bei Fischen an Hand der Reaktionen ihres Gleichgewichtsorgans bzw. auch ihrer Atmung die Narkosetiefe sicherer beurteilen als etwa auf Grund fehlender Reaktion auf Schmerzreize, die sich schon bei leichter Sedierung, also in relativ flachen Narkosestadien zeigen kann. Auch THIENPONT (1965) gibt den Verlust der Stellreflexe als wich-

tiges Kennzeichen einer Narkose bei Fischen an. Schließlich war für die Wahl dieses Kriteriums auch maßgebend, daß ohne zusätzliche Reizung der Tiere nur durch Beobachtung und Messung verwert- und vergleichbare Daten zu gewinnen waren, soweit dies im Rahmen einer letztlich stufenlos ineinander übergehenden Reihe von Narkosestadien möglich ist.

2.3. Versuchsablauf

Zur Bestimmung von Konzentrations-Wirkungsbeziehungen wurden jeweils dreißig Fische einer bestimmten Wirkstoffkonzentration in einem Versuchsbad bei 27 Grad C und ausreichendem Sauerstoffangebot ausgesetzt und Fisch für Fisch die Einschlafzeit , d. h. die Zeit vom Einsetzen der Tiere bis zur Einnahme der Seiten- bzw. Rückenlage, gemessen und protokolliert. Für jedes Pharmakon wurden die Wirkzeiten bei jeweils dreißig Fischen für drei verschiedene Konzentrationen ermittelt. Durch eine große Zahl von Vorversuchen wurden zunächst die wirkungsmäßig interessanten Konzentrationen für jedes einzelne Pharmakon festgestellt.
Um aus den so erarbeiteten Konzentrations-Wirkungsbeziehungen direkte Vergleiche der unterschiedlichen Anästhetika ziehen zu können, wurden mit Hilfe von Regressionsfunktionen die "effektiven" Konzentrationen für eine mittlere Einschlafzeit von 2 min. errechnet. Bei je einem Inhalations-

und einem Injektionsanästhetikum wurden die so interpolierten Werte experimentell überprüft.

2.4. Getestete Anästhetika und Herstellung der Testlösungen

Narkoseversuche wurden mit sechs verschiedenen Anästhetika durchgeführt, und zwar mit den Inhalationsanästhetika Halothan (Fluothane^{R}), Methoxyfluran (Penthrane^{R}), Enfluran (Ethrane^{R}) und den Injektionsanästhetika Methohexital (Brevimythal^{R}), Hexobarbital (Evipan^{R}) und Etomidat (Hypnomidat^{R}).

Von den Pharmaka wurden mit destilliertem Wasser Stammlösungen hergestellt, die zur Erzielung der gewünschten Kontrationen dem Testbad in bestimmten Volumina zugemischt wurden. Die Änderung der Versuchsbadzusammensetzung durch die geringen Mengen an destilliertem Wasser erschienen unbedeutend, da maximal 8 Vol.-% Aqua dest. zugefügt wurden.
Im Falle der gasförmigen Anästhetika wurden die Stammlösungen durch zweistündiges Schütteln bei 22 Grad C zubereitet. Der Gehalt an Anästhetikum in der gesättigten Lösung wie auch im Versuchsbad wurde gaschromatographisch mit einem Head-Space Injector Perkin Elmer Typ 42 überprüft, wobei die mittleren Konzentrationen der Mischlösungen vom gewünschten vorausberechneten Wert um maximal 3 % abwichen.
Die Injektionsanästhetika weisen unterschiedliche Dissoziationskonstanten auf. Um gleiche Dissoziationsgrade im Test-

bad zu erhalten, wurden die Versuchslösungen dieser Substanzen mit Phosphatpuffern auf den jeweiligen pK-Wert eingestellt (vgl. S.11). Entsprechend gepufferte Lösungen ohne Anästhetikum riefen bei den Fischen auch nach mehrstündiger Exposition weder hypnotische noch andere Reaktionen hervor, die vom normalen Verhalten abwichen.

2.5. Bestimmung der aufgenommenen Substanzmengen

Die aufgenommenen Substanzmengen wurden aus dem Abfall der Anästhetikakonzentrationen im Versuchsbad ermittelt, und zwar für diejenigen Konzentrationen, die innerhalb von 2 min. zum Verlust der Stellreflexe führten.
Es wurden jeweils dreißig Fische in das Bad gegeben und die Anästhetikakonzentrationen nach 0.0, 0.5, 1.0 und 2.0 min. anhand von Proben in Dreifachbestimmungen gemessen. Aus dem Mittelwert wurde die Konzentrationsabnahme im Verhältnis zum Ausgangswert berechnet. Da das Volumen des Bades und das Gewicht der Fische bekannt waren, ließ sich für jedes Anästhetikum die Aufnahme in µmol/ g Fisch berechnen.
Bei den Injektionsanästhetika erfolgte die Messung der Konzentrationen spektralphotometrisch, bei den Inhalationsanästhetika gaschromatographisch mit einem Head-Space Injector Perkin Elmer Typ F 42, wobei unter gleichen Versuchsbedingungen (Wassertemperatur 27 Grad C, Atmosphärendruck) die

Konzentrationsabnahme im Testbad ohne Fische entsprechend dem Verlust durch Verdampfen in die Atmosphäre gemssen wurde (sie betrug zwischen zwei und zwanzig Prozent für die verschiedenen Inhalationsanästhetika) und bei den Berechnungen der Aufnahmemengen berücksichtigt wurde.

2.6. Datenanalyse

Aus den an jeweils dreißig Fischen protokollierten Einschlafzeiten wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen berechnet. Da zugleich dreißig verschiedene Versuchstiere verwendet wurden, erschien die Anwendung des Student-t-Testes für ungepaarte Daten zum Signifikanzniveau alpha=0.05 erlaubt, um die Effekte der verschiedenen Konzentrationen einer Substanz statistisch zu prüfen.
Aus den Mittelwerten und den Standardabweichungen der Einschlafzeiten wurde sodann für die einzelnen Anästhetika die entsprechend dem Korrelationskoeffizienten jeweils günstigste Regressionsfunktion ermittelt, die die Beziehung zwischen den Einschlafzeiten und Konzentrationen beschreibt.

pK-Werte der Injektionsanästhetika:
Etomidat: 4.25
Methohexital: 8.4
Hexobarbital: 8.2

3. ERGEBNISSE

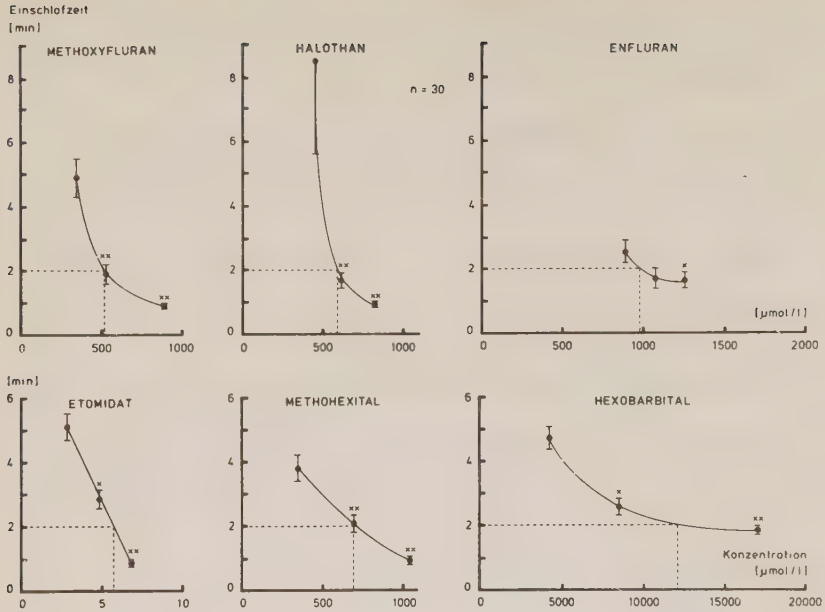
Für die hier getesteten sechs Pharmaka nahmen die Einschlafzeiten mit der Erhöhung der Wirkstoffkonzentrationen im Wasser ab. In Abb. 1 sind auf der Abszisse die molaren Konzentrationen gegen die Einschlafzeiten auf der Ordinate aufgetragen. Man beachte den ähnlichen Verlauf der verschiedenen Kurven. Im Sinne einer Hyperbel nähert sich die Einschlafzeit einem unteren Grenzwert, der sich durch weitere Erhöhung der Wirkstoffkonzentration nicht unterschreiten läßt. Umgekehrt gibt es auch für die Konzentration einen unteren Grenzwert, bei dessen Unterschreitung nicht alle Fische narkotisiert werden. Hinzuweisen ist insbesondere auf die großen Unterschiede, die zwischen den verschiedenen Pharmaka hinsichtlich ihrer Wirkkonzentrationen bestehen. Liegen die drei untersuchten Inhalationsanästhetika in einem verhältnismäßig engen Wirkungsbereich zwischen 300 und 1300 µmol/l, so unterscheiden sich die Wirkkonzentrationen der intravenösen Anästhetika weit stärker: Sie liegen für Etomidat mit etwa 10 µmol/l extrem niedrig, diejenigen von Methohexital ähneln denen der Inhalationsanästhetika, während Hexobarbital mit Werten zwischen 4000 und 18000 µmol/l extrem hohe Wirkkonzentrationen erfordert.

Die unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen hier untersuchten Pharmaka läßt sich besonders deutlich darstel-

len, wenn man die Ergebnisse für eine definierte Einschlafzeit vergleicht und somit von äquieffektiven Konzentrationen ausgehen kann.

Nach den Kurvenverläufen in Abb. 1 eignen sich hierfür insbesondere die Wirkkonzentrationen, die bei dreißig Fischen eine mittlere Einschlafzeit von 2 min. bewirken; diese Punkte liegen nämlich für alle sechs Pharmaka innerhalb des Testbereiches und mit Ausnahme von Hexobarbital im mittleren und damit trennschärfsten Kurvenabschnitt.

Diese in Bezug auf die mittlere Einschlafzeit also äquieffektiven Konzentrationen wurden aus Regressionsfunktionen interpoliert und in Abb. 1 durch Einzeichnen ihrer Koordinaten herausgestellt. Sie liegen für Methoxyfluran, Halothan und Enfluran mit Werten von 580, 630 und 990 µmol/l weit dichter beieinander als für die Injektionsanästhetika mit extrem niedriger Etomidatkonzentration (6 µmol/l) und extrem hoher Hexobarbitalkonzentration (knapp 15.000 µmol/l), während Methohexital mit einer äquieffekktiven Konzentration von 650 µmol/l wirkungsmäßig den Inhalationsanästhetika vergleichbar ist. Um zu sehen, inwieweit die hier verwendeten interpolierten äquieffektiven Konzentrationen tatsächlich wirkungsgleich sind, wurden für Halothan und Methohexital Kontrollversuche durchgeführt, in denen die interpolierten äquieffektiven Konzentrationen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Einschlafzeiten vergli-



x $p < 0.05$

xx $p < 0.01$

Abb. 1 : Einschlafzeiten in Abhängigkeit von den vorgegebenen Wirkstoffkonzentrationen. Mittelwerte (+/- SE) von 30 Fischen in min aufgetragen gegen die Testbadkonzentrationen in µmol/l. Beachte die Unterschiede in den Skaleneinteilungen der Konzentrationen! Mit steigender Narkosemittelkonzentration nehmen die Einschlafzeiten ab. Die gestrichelt eingezeichneten 2-min.-Werte liegen im mittleren und somit trennschärfsten Kurvenabschnitt. Sie geben die Wirkstoffkonzentrationen für eine mittlere Einschlafzeit von 2 min. an.

chen wurden. Nach den Angaben in Tab. 1 stimmen die errechneten Daten mit den experimentell ermittelten weitgehend überein.

Auf der Grundlage der Konzentrations-Wirkungsbeziehungen ergibt sich also bei getrennter Betrachtung in abfallender Reihenfolge folgende anästhetische Potenz: Für die Injektionsanästhetika Etomidat > Methohexital > Hexobarbital, für die Inhalationsanästhetika Methoxyfluran > Halothan > Enfluran. Bei gemeinsamer Betrachtung ordnet sich Methohexital etwa in die Gruppe der Inhalationsanästhetika ein, so daß sich insgesamt folgende Reihenfolge ergibt: Etomidat > Methoxyfluran > Methohexital > Halothan > Enfluran > Hexobarbital. Zu bemerken ist, daß sich die äquieffektiven Konzentrationen über einen Bereich von mehreren Zehnerpotenzen erstrecken. Dabei liegt Methohexital mit den drei Inhalationsanästhetika bei ca. 10^3 µmol/l, Etomidat als das eine Extrem bei 10^1, Hexobarbital als das andere bei über 10^4 µmol/l.

Soweit wurde die Wirkung auf der Grundlage der im Testbad vorgegebenen Konzentrationen betrachtet. Es stellt sich natürlich die Frage, ob und inwieweit von diesen Konzentrationen aus auf jene im Blut Rückschlüsse zu ziehen sind. Aufschluß hierüber gibt der Konzentrationsablauf im Testbad: Die Fische wurden den zuvor ermittelten äquieffektiven

Tabelle 1: Einschlafzeiten bei den aus Regressionsfunktionen errechneten äquieffektiven 2-min.-Konzentrationen, Mittelwerte und Standardabweichungen bei jeweils 30 Fischen. Die Abweichungen von der theoretischen Einschlafzeit sind sehr gering.

Substanz	Halothan		Methohexital	
Äquieffektive 2-min.-Konzentration (µmol/l)	634	-	649	-
Experimentell kontrollierte Einschlafzeit (min.)	1.9	1.2	2.0	1.4
Theoretische Einschlafzeit (min.)	2.0	-	2.0	-

"2-Minuten-Konzentrationen" ausgesetzt und die Konzentrationen im Testbad nach 0.5, 1.0 und 2.0 min., d. h. über den Zeitraum vom Einsetzen der Fische bis zum Einschlafen gemessen.

Wie dem linken Teil der Abb. 2 zu entnehmen ist, fallen die Pharmakakonzentrationen erwartungsgemäß exponentiell ab, wobei schon innerhalb von 2 min. ein Plateau erreicht wird. Diese Feststellung trifft auf jeden Fall für die Inhalationsanästhetika zu, aber auch für die Injektionsanästhetika, wenn man berücksichtigt, daß im Fall von Etomidat und Hexobarbital der Konzentrationsabfall zwischen der ersten und zweiten Minute bei weitem geringer ist als während der ersten Minute.

Man kann deshalb davon ausgehen, daß der die Aufnahme bestimmende Diffusionsgradient zwischen Umgebungswasser und Blut zum Zeitpunkt des Einschlafens weitgehend ausgeglichen ist, so daß die im Wasser vorgegebenen Konzentrationen an nichtionisierter Substanz mit denen im Serum nach zweiminütiger Exposition in erster Annäherung übereinstimmen.

Wie in den in Abb. 1 dargestellten Versuchen ergibt sich auf der Basis der Konzentrations-Wirkungsbeziehungen auch nach der Darstellung in Abb. 2 im Vergleich der äquieffektiven Konzentrationen der einzelnen Pharmaka gemäß ihrer anästhetischen Potenz folgende Reihenfolge: Etomidat > Methohexital > Methoxyfluran > Halothan > Enfluran > Hexobarbital

(Vgl. Abb. 3!)

Aus dem Konzentrationsabfall im Testbad läßt sich des weiteren die von den Fischen aufgenommene Pharmakonmenge ermitteln. Die pro Gramm Fisch aufgenommenen Werte werden in Abb. 4 im Zeitverlauf dargestellt. Hieraus lassen sich die bis zum Einschlafen - also innerhalb von zwei Minuten - aufgenommenen Wirkstoffmengen berechnen. Somit wird ein Vergleich der verschiedenen Anästhetika nicht nur auf der Basis der Konzentrations-, sondern auch der Dosis-Wirkungsbeziehungen möglich.

Zur besseren Übersicht wurden die Einschlafdosen in Abb. 5 den äquieffektiven Testbadkonzentrationen (Abb. 3) gegenübergestellt. Was die intravenösen Hypnotika anbelangt, ergeben sich auch unter Berücksichtigung der Einschlafdosen die gleichen Potenzrelationen wie auf der Basis der äquieffektiven Konzentrationen, nämlich in der Reihenfolge Etomidat Methohexital Hexobarbital. Von den Inhalationsanästhetika gewinnt man allerdings ein anderes Bild als unter Berücksichtigung der äquieffektiven Konzentrationen; denn nach der aufgenommenen Dosis zu urteilen, wäre Methoxyfluran weniger potent als Enfluran.

Trotz der Widersprüche hinsichtlich der anästhetischen Potenz der Inhalationsanästhetika liefern aber beide Potenzdefinitionen bei der vergleichenden Betrachtung von Inhala-

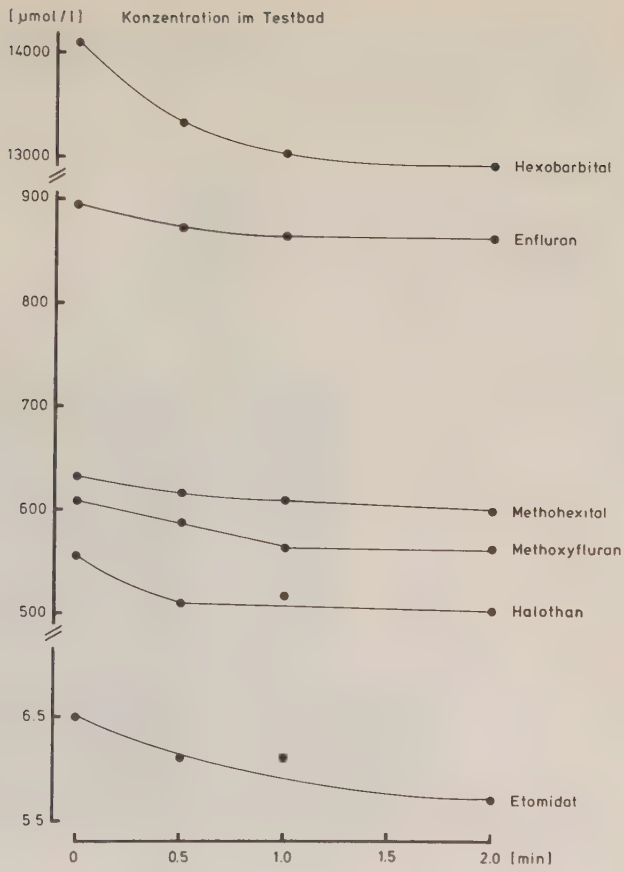


Abb. 2 : Wirkstoffkonzentrationen im Testbad in µmol/l. Mittelwerte aus Dreifachbestimmungen 0, 0.5, 1 und 2 min. nach Einsetzen von je 30 Fischen. Die Wirkstoffkonzentrationen nehmen im Zeitverlauf immer weniger ab. 2 min. nach Einsetzen der Fische ist ein weitgehendes Plateau der Konzentrationen erreicht.

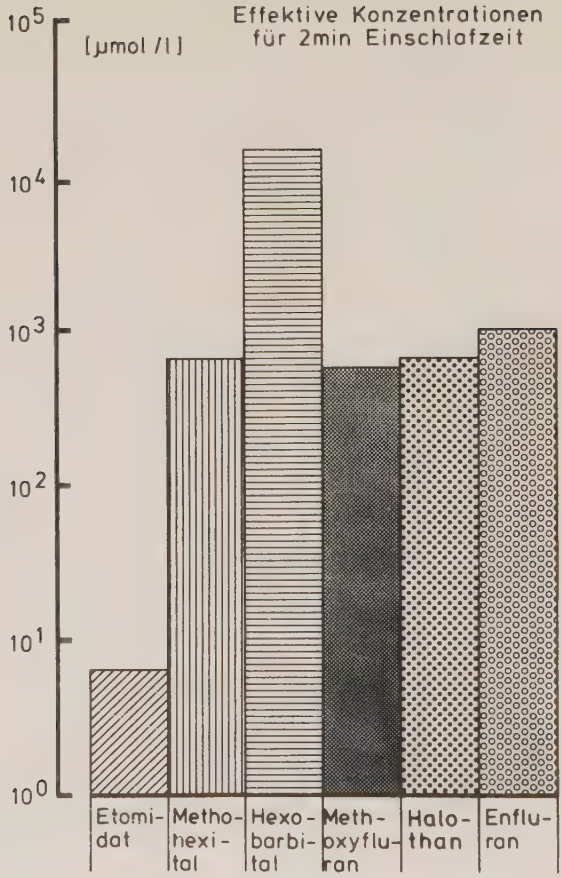


Abb. 3 : Gegenüberstellung der äquieffektiven Wirkstoffkonzentrationen, rechnerisch interpoliert aus den Konzentrations-Wirkungskurven (vgl. Abb. 1, S. 14!). Die Konzentrationen nehmen für die intravenösen Anästhetika von Etomidat bis Hexobarbital, die der Inhalationsanästhetika in der Reihenfolge Methoxyfluran, Halothan, Enfluran ab. Die Werte für die intravenösen Anästhetika variieren um mehrere Zehnerpotenzen, die der Inhalationsanästhetika dagegen nur sehr geringfügig.

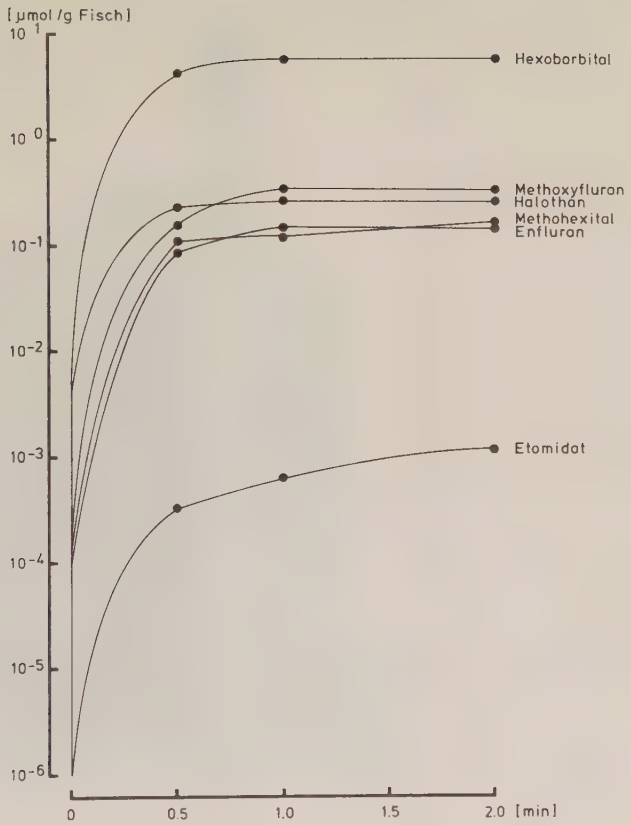


Abb. 4 : Aufgenommene Anästhetikamengen im Zeitverlauf. Dosen berechnet aus der Abnahme der Testbadkonzentrationen in Abb. 2, gemessen an je 30 Fischen, 0, 0.5, 1 und 2 min. nach Einsetzen ins Testbad. Der größte Teil der Anästhetikumdosis ist bereits nach 1 min. aufgenommen, nach 2 min. kommt es zu einem weitgehenden Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Rückdiffusion in das Testbad, d. h. es stellt sich ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen Wasser und Fisch mit seinen verschiedenen Kompartimenten ein, analog dem Partialdruckausgleich zwischen Alveolarraum und Blut bei der Inhalationsnarkose.

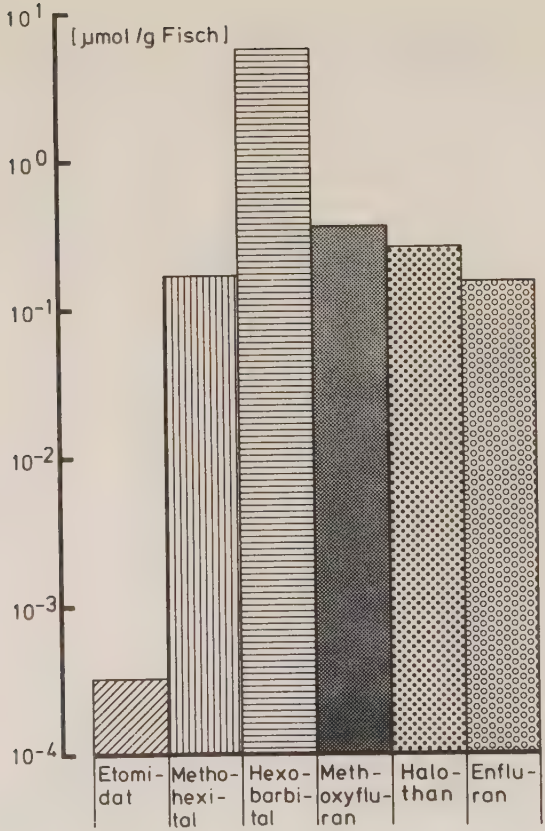


Abb. 5 : Dosen der insgesamt innerhalb von 2 min. aus dem Testbad aufgenommenen Anästhetika, angegeben in µmol/g Fisch, berechnet aus der Abnahme der Testbadkonzentrationen (vgl. Abb. 2, S. 19!) für je 30 Fische. Die Injektionsanästhetikadosen nehmen von Etomidat über Methohexital bis zu Hexobarbital um mehrere Zehnerpotenzen zu, analog den äquieffektiven Testbadkonzentrationen (vgl. Abb. 3, S. 21!). Für die Inhalationsanästhetika nehmen die aufgenommenen Dosen im Gegensatz zu den äquieffektiven Konzentrationen von Methoxyfluran über Halothan zu Enfluran ab, Konzentrationen und Dosen verhalten sich also in ihrer Reihenfolge gegensinnig.

tions- und Injektionsanästhetika das gleiche Ergebnis, da die anästhetische Potenz von Methohexital mit den hier untersuchten Inhalationsanästhetika weitgehend übereinstimmt und im Verhältnis dazu die anästhetische Potenz von Etomidat auf der einen Seite und von Hexobarbital auf der anderen um drei bzw. zwei Zehnerpotenzen höher bzw. niedriger liegt.

Zusammenfassend bleibt also festzuhalten:

1) Es besteht eine eindeutige Abhängigkeit der Einschlafzeiten von den vorgegebenen Pharmakakonzentrationen im Testbad. Auf der Basis der Konzentrations-Wirkungsbeziehungen entsprechend den "Zwei-Minuten-Konzentrationen" lautet die Reihenfolge der Anästhetika gemäß der anästhetischen Potenz: Etomidat > Methohexital > Methoxyfluran > Halothan > Enfluran > Hexobarbital.

2) Nach zweiminütiger Exposition der Fische ist ein weitgehendes Gleichgewicht zwischen Testbad- und Fischblutkonzentration eingetreten.

3) Auf der Basis der aufgenommenen Mengen nach zwei Minuten lautet die Reihenfolge: Etomidat > Enfluran > Methohexital > Halothan > Methoxyfluran > Hexobarbital.

4. DISKUSSION

Nach den einleitenden Erörterungen wird die anästhetische Potenz bei Injektions- und Inhalationsanästhetika unterschiedlich definiert: Im ersten Fall werden nämlich Dosis-Wirkungsbeziehungen, im zweiten Fall dagegen Konzentrations-Wirkungsbeziehungen zugrundegelegt. Es ist allerdings bislang experimentell noch nicht überprüft worden, ob die aus unterschiedlichen Konzepten - und vor allem unterschiedlichen Versuchsansätzen - resultierenden Maßzahlen zur Beurteilung der Wirksamkeit von Anästhetika gleichwertig sind. Wegen prinzipieller Unterschiede in der Pharmakokinetik von Inhalations- und Injektionsanästhetika an Lungenatmern wurden zur Beantwortung dieser Frage Studien an Fischen durchgeführt; denn Fische nehmen Inhalations- wie intravenös applizierbare Anästhetika aus dem Umgebungswasser über die Kiemen ins Blut auf, so daß die Aufnahmekinetiken für beide Anästhetikagruppen als Voraussetzung für einen Vergleich ihrer anästhetischen Potenz einander angeglichen werden.

4.1. Methodenkritik

Ehe aber die spezielle Problematik des hier angestrebten Wirkungsvergleiches zwischen den verschiedenen Anästhetika diskutiert wird, erscheint es zunächst angebracht, die Eig-

nung des Fisches als Versuchstier zum Studium von Anästhetika generell methodenkritisch zu erörtern.

An Fischen läßt sich die Narkosewirkung nach übereinstimmender Ansicht recht gut am Verlust der Stellreflexe, gekennzeichnet durch Einnehmen der Seiten- bzw. Rückenlage, beurteilen (THIENPONT 1965; BONATH 1978), ein Kriterium, das übrigens auch zur Beurteilung der Narkosewirkung an kleinen Lungenatmern wie Mäusen und Ratten benutzt wurde (JANSSEN 1975). Auf diesem Kriterium fußen also die hier ermittelten Einschlafzeiten, d. h. die Zeiten von der Exposition der Fische mit einer bestimmten Konzentration eines Anästhetikums bis zum Verlust der Stellreflexe. Diese Zeiten waren eindeutig zu ermitteln, waren reproduzierbar und ließen sich in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration und der Art des Anästhetikums quantitativ darstellen (Abb. 1, S. 14). Insbesondere erwiesen sich diejenigen Pharmakakonzentrationen, die im Mittel innerhalb von zwei Minuten zum Verlust der Stellreflexe führten, kurz als Zweiminutenwerte bezeichnet, als brauchbare Vergleichswerte. Sie lagen im mittleren, trennschärfsten Bereich der Konzentrations-Einschlafkurven, vor allem aber stimmten die zu diesem Zeitpunkt im Testbad vorgegebenen Wirkstoffkonzentrationen in Bezug auf den freien nichtionisierten Anteil mit denen im Serum weitgehend überein; denn zu diesem Zeitpunkt hatte sich nach den eigenen Beobachtungen die Wirkstoffkonzentration im Testbad als

Hinweis auf einen ausgeglichenen Diffusionsgradienten zwischen Umgebungswasser und Fisch auf ein minimales Plateau eingestellt (Abb. 2, S. 19). Die Zulässigkeit dieses wichtigen Schlusses wird zumindest für die Inhalationsanästhetika unterstrichen; denn zahlenmäßig stimmen die unter steady-state-Bedingungen einer Inhalationsnarkose bestimmten MAC-Werte an Fischen (Methoxyfluran 0.13, Halothan 0.76 Vol%) mit den für die Zweiminuteneinschlafzeiten aus unserer Messung zu berechnenden Werten (0.25 bzw.1.13 Vol%) annähernd überein. Die MAC-Werte liegen etwas niedriger, da bei diesen Konzentrationen definitionsgemäß nur 50 % der Tiere narkotisiert sind, während dagegen bei unseren Versuchen die Zweiminutenwerte den Verlust der Stellreflexe bei allen Tieren erfaßten. Wichtiger als die Übereinstimmung in den einzelnen Wirkkonzentrationen ist aber die der Wirkungsrelationen. Gleichgültig nämlich, ob man sie auf der Grundlage der MAC-Werte oder aus den Zweiminutenwerten unserer Versuche berechnet - es ergeben sich sehr ähnliche Verhältnisse: Auf MAC-Basis beträgt die Potenzrelation beim Menschen für Methoxyfluran zu Enfluran 1:10.5 und für Methoxyfluran zu Halothan 1:4.8; auf der Basis der von uns ermittelten Zweiminutenwerte am Fisch 1:8.96 bzw. 1:4.52. Übrigens sei in diesem Zusammenhang bemerkt, daß die MAC-Werte innerhalb verschiedener Spezies nur sehr geringfügig variieren (OVERTON 1901, EGER 1965), so daß die Beobachtungen an Fischen wohl auch

Tabelle 2: Gegenüberstellung der anästhetischen Potenzen von verschiedenen Inhalationsanästhetika für Mensch und Fisch auf der Basis der Konzentrationen in Atmungsluft bzw. Testbad und Blut sowie der aufgenommenen Dosen, bezogen auf Methoxyfluran = 1.

Substanz	MFN	HLN	EFN	MFN	HLN	ENF
	Absolutbeträge			Relationen		
Mensch (SCHUH 1974)						
MAC x (Vol.%)	0.16	0.77	1.68	1.0	4.8	10.5
Fisch (eigene Messung)						
MAC (Vol.%)	0.25	1.13	2.24	1.0	4.52	8.96
Mensch (SCHUH 1974)						
BK xx (µmol%)	77.0	70.9	118.7	1.0	0.92	1.5
Mensch (DAS 1975)						
MBC xxx (µmol/l)	0.83	0.71	1.2	1.0	0.86	1.45
Fisch (eigene Ergebnisse)						
SK + (µmol%)	56.0	49.9	85.6	1.0	0.89	1.53
Fisch (eigene Messung)						
DOSIS ++ (µmol/g)	0.26	0.22	0.13	1.0	0.85	0.5

MFN = Methoxyfluran (MG = 165); HLN = Halothan (MG = 197);
EFN = Enfluran (MG = 185)

x MAC = minimum alveolar concentration (EGER 1965)
xx BK = Blutkonzentration unter Diffusionsgleichgewicht;
SK = Serumkonzentration unter Diffusionsgleichgewicht;
xxx MBC = minimal blood concentration;
\+ in Annäherung an die Testbadkonzentrationen nach zweiminütiger Exposition;
++ aufgenommen aus den äquieffektiven Testbadkonzentrationen innerhalb von 2 min.

Rückschlüsse auf andere Spezies erlauben.

Von den verschiedenen, den Narkosemittelbedarf des ZNS beeinflussenden Faktoren wie dem Lebensalter, dem Aktivierungszustand des ZNS und der Körpertemperatur ließ sich in den eigenen Versuchen nur die Körpertemperatur experimentell genau kontrollieren, während die anderen Faktoren nur durch Festlegung von Gewichtstoleranzen und Durchführung der Versuche während des späten Vormittags eingegrenzt wurden. Doch dürften in Anbetracht der relativ großen Anzahl von Versuchen individuelle Unterschiede im Narkosemittelbedarf letzten Endes im Durchschnitt die Meßwerte nicht wesentlich beeinflussen. Insgesamt erscheint demnach der Schluß berechtigt, daß die Kriterien zur Beurteilung der Narkose am Fisch sowie der gewählte Versuchsansatz eine sichere Grundlage für den angestrebten Vergleich zwischen Injektions- und Inhalationsanästhetika bieten.

4.2. Wirkungsvergleich auf der Basis der Alveolar- und Blutkonzentrationen

Betrachtet man zunächst die anästhetische Potenz der beiden Klassen von Anästhetika unter dem Blickwinkel der Konzentrations-Wirkungsbeziehungen getrennt voneinander, so ergeben sich für die drei Inhalationsanästhetika an Fischen ähnliche Relationen wie bei Lungenatmern, nämlich in der

Reihenfolge abnehmender Potenz Methoxyfluran, Halothan, Enfluran (Vgl. Tab. 2, S. 27).

Je nachdem allerdings, ob man die erheblichen Unterschiede in der Blut-Gas-Löslichkeit bei den drei Anästhetika berücksichtigt (die Koeffizienten betragen für Methoxyfluran 13.0, für Halothan 2.5 und für Enfluran nur 1.91; SCHUH 1974), findet man nach der Übersicht in Tab. 2 beträchtliche Unterschiede in den Potenzrelationen, und zwar sowohl bei Lungenatmern (hier beim Menschen) wie am Fisch. Sofern man sich nämlich nur auf die Gaskonzentrationen in der Atemluft (angegeben in Vol.%) stützt, also, wie bei der Bestimmung der MAC-Werte die Blut-Gas-Löslichkeit außer acht läßt, unterscheiden sich Methoxyfluran auf der einen Seite und Halothan und Enfluran auf der anderen in ihrer anästhetischen Wirksamkeit um den Faktor 5 und 10 bzw. 9 (Potenzrelationen für Halothan beim Menschen 4.8, beim Fisch 4.52 und für Enfluran (10.5 und 8.96) beträchtlich. Sofern man jedoch die Berechnung der Potenzrelationen auf der Basis der Blutkonzentrationen (angegeben in µmol%) vornimmt bzw. auf Grund der Testbadkonzentrationen, die hinsichtlich der Zweiminutenwerte den Serumkonzentrationen der Fische annähernd entsprechen, so fallen die Potenzrelationen weit weniger eindrucksvoll aus; denn dann ist Halothan beim Menschen wie beim Fisch wirkungsmäßig potenter als Methoxyfluran (Verhältnis der Konzentrationen beim Menschen 1:0.92, beim Fisch

1:0.89) und Enfluran unterscheidet sich von Methoxyfluran nur noch um den Faktor 1.5.

Diese Diskrepanz war übrigens schon Overton (1901) aufgefallen. Er hat sich ausführlich mit der Fragwürdigkeit der Narkosemittelkonzentration bzw. ihrer Partialdrucke in der Einatmungsluft als Kriterium der anästhetischen Potenz auseinandergesetzt. Seiner Ansicht nach wird die Potenz von Anästhetika falsch eingeschätzt, und er faßt das Ergebnis seiner Überlegungen in dem Schluß zusammen: " Das, worauf es wirklich ankommt, ist die Concentration des Anaestheticums in dem Blutplasma, in der intercellulären Lymphe und in dem Imbibitionswasser der Ganglienzellen. ... Die Kenntnis der zur Narkose erforderlichen Spannungen der verschiedenen Anaesthetika in der eingeatmeten Luft ist nicht das Ziel, sondern nur das Hülfsmittel, um die gewünschte Concentration im Blut herzustellen und constant zu halten." Die heute populären MAC-Angaben sind deshalb ungeachtet ihres praktischen Wertes als Dosierungskriterium nicht als Maßzahl der anästhetischen Potenz zu verwenden, ein Mißverständnis, das allerdings weitverbreitet ist. DAS hat 1975 die Blutkonzentration als Maßzahl der anästhetischen Potenz zur Diskussion gestellt und stützt den Vergleich auf die "Minimal Blood Concentration", kurz MBC. Diese Werte bestimmen nämlich, unter Modifikation durch die Blut-Hirn-Verteilungskoeffizienten, unmittelbar die Gehirnkonzentrationen der Anästhetika.

Tatsächlich stimmen die von DAS auf dieser Basis nach Literaturangaben berechneten Potenzrelationen mit 0.85 und 1.45 für Halothan bzw. Enfluran im Verhältnis zu Methoxyfluran mit unseren experimentellen Daten weitgehend überein. Die Unterschiede in der anästhetischen Potenz sind also gar nicht so groß, wie ohne Berücksichtigung ihrer Blut-Gas-Löslichkeiten auf Grund der MAC-Werte immer angenommen wird.

Die Wirkungsdefinition auf der Basis der Blut- bzw. Serumkonzentrationen hat nun überdies den Vorteil, auch auf Injektionsanästhetika anwendbar zu sein. Nach den eigenen Untersuchungen stellt sich unter diesem Blickwinkel Etomidat als das am stärksten wirksame, Hexobarbital als das am geringsten wirksame dar, während Methohexital zusammen mit den Inhalationsanästhetika einen mittleren Rang einnimmt (Siehe Abb. 4, S. 21). Bemerkenswerterweise unterscheiden sich die intravenösen Anästhetika in ihren Potenzrelationen um mehrere Zehnerpotenzen, die Inhalationsanästhetika dagegen weisen viel geringere Differenzen auf. Im Verhältnis zu Etomidat liegen die äquieffektiven Konzentrationen bei den Fischen für Methohexital um den Faktor 100, für Hexobarbital sogar um den Faktor 2200 höher.

Im Gegensatz zu den Inhalationsanästhetika handelt es sich

bei den Injektionsanästhetika bekanntlich um polare Substanzen, so daß sich bei der Beurteilung der Wirkkonzentrationen zunächst die Frage stellt, inwieweit Unterschiede im Ionisationsgrad bzw. in der Eiweißbindung den narkotisch wirksamen Nicht-Ionen-Anteil bzw. den freien, nicht an Proteine gebundenen Anteil beeinflussen. Im Testbad wurden die pH-Werte auf die pK-Werte der einzelnen Substanzen gepuffert, so daß das Verhältnis von Nichtionen zu Ionen 1 betrug. Nimmt man für den Fisch, dessen Blut-pH-Wert temperaturabhängig ist, eine Körpertemperatur von 27° C an, so ergibt sich nach Angaben von ALBERS (1970) ein Blut-pH-Wert von etwa 7.7. Aus der Henderson-Hasselbalch-Gleichung errechnet sich der Anteil der Nichtionen an der frei im Plasma vorliegenden Menge für Hexobarbital mit 76%, für Methohexital mit 83% und für Etomidat mit praktisch 100%. Im Verhältnis zum Menschen mit einem Blut-pH von 7.4 liegt beim Fisch mit einem Blut-pH von 7.7 der Nichtionenanteil für Hexobarbital ca. 10%, für Methohexital ca. 8% niedriger, während er sich für Etomidat kaum ändert (vgl. Tab. 3, S. 33!). Die Folge ist somit, daß es beim Fisch aufgrund des mehr alkalischen Blut-pH-Wertes zu größeren Unterschieden der nichtionisierten, membrangängigen und damit anästhetisch wirksamen Wirkstoffanteile kommt. Wenn also in unseren Versuchen die äquieffektiven Plasmakonzentrationen der verschiedenen Injektionsanästhetika stärker differieren als die Vergleichswerte beim Menschen

Tabelle 3: Dissoziationsgrad von Etomidat, Methohexital und Hexobarbital bei pH 7.4 und pH 7.7. Berechnet nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung.

Substanz	ETOMIDAT	METHOHEXITAL	HEXOBARBITAL
pH 7.4			
Nichtionisiert (%)	99.9	90.9	86.3
pH 7.7			
Nichtionisiert (%)	100	83.3	76.0

(vgl. Tab. 4, S. 35), so mag das zumindest teilweise an den unterschiedlichen pH-Werten und damit Dissoziationsgraden im Menschen- und Fischblut liegen.

Beim Menschen beträgt der an Plasmaproteine gebundene Wirkstoffanteil für Hexobarbital 55% und für Methohexital 84% (Kurz, 1967), wobei gleiche Daten auch für menschliches Muskelgewebe gelten. Etomidat, das nach MANNES und DÖNICKE eine gleichhohe Bindungsrate zu den Plasmaproteinen wie Thiopental aufweist, dürfte demnach in etwa Methohexital entsprechen. Die Plasmaproteinbindungsraten der einzelnen Injektionsanästhetika verhalten sich also eher gegensinnig zu den äquieffektiven Blutkonzentrationen, so daß die mehrere Zehnerpotenzen betragenden Unterschiede wahrscheinlich nicht allein durch unterschiedliche Dissoziationsgradienten zu erklären sind. Schließlich ist bei der Beurteilung der unterschiedlich hohen Wirkkonzentrationen abzuwägen, ob Unterschiede in der Blut-Gehirngängigkeit und daraus resultierend verschieden schnelle Angleichungen von Blut- und Gehirnkonzentrationen eine entscheidende Rolle spielen. Diese Möglichkeit läßt sich zwar nicht mit Sicherheit ausschliessen, zwei Fakten lassen jedoch an einem dominierenden Einfluß dieses Faktors zweifeln: Einerseits sind bei den hier untersuchten intravenös applizierbaren Barbituraten die Heptan/- bzw. Öl/Wasserverteilungskoeffizienten als Maß ihrer Lipophilie und damit Membrangängigkeit so hoch, daß die Sub-

Tabelle 4: Gegenüberstellung der anästhetischen Potenzen verschiedener Injektionsanästhetika für Mensch und Fisch, bezogen auf Etomidat = 1.

Substanz	ETO	MHL	HBL	ETO	MHL	HBL
	Absolutbeträge			Relationen		
PK Mensch + µmol%	0.1	0.86	4.96	1.0	8.6	49.6
SK Fisch ++ µmol %	0.61	59.94	1295	1.0	98.3	2123
DOSIS Mensch +++ µmol/kg	0.86	7.03	29.53	1.0	8.2	34.3
DOSIS Fisch & µmol/g	0.001	0.17	6.12	1.0	166.7	6000
ED_{50} Ratte && µmol/kg	2.33	12.35	-	1.0	5.0	-
ÄK Fisch &&& umol%	0.65	64.9	1445	1.0	99.9	2223

ETO = Etomidat (MG = 244); MHL = Methohexital (MG = 284); HBL = Hexobarbital (MG = 232)

\+ PK = Plasmakonzentration gegen Ende der Narkose, Daten nach Heykants et al. (1973), Whitwam (1972) und Breimer et al. (1975).
++ SK = Serumkonzentration im Diffusionsgleichgewicht.
+++ berechnet nach Heykants et al. (1973), Whitwam (1972) und Breimer et al. (1975).
& aufgenommen aus den äquieffektiven Testbadkonzentrationen innerhalb von 2 min.
&& berechnet nach Janssen et al. (1975).
&&& ÄK = äquieffektive Testbadkonzentration für eine Einschlafzeit von 2 min.

stanzen schon innerhalb kürzester Zeit das Maximum ihrer Gehirnkonzentration erreichen (Brand et al. 1963). LIN et al. (1973) und JANSSEN et al. (1976) zeigten für Hexobarbital bzw. Etomidat, daß schon unmittelbar nach intravenöser Gabe die Plasma- und Hirnspiegel einander nahezu völlig angeglichen waren. Andererseits war in unseren Versuchen innerhalb des Beobachtungszeitraums von zwei Minuten ein Diffusionsgleichgewicht zwischen Umgebungswasser und Fischblut festzustellen. Es ist deshalb zumindest unwahrscheinlich, daß die mehrere Zehnerpotenzen betragenden Unterschiede der äquieffektiven Konzentrationen dieser Pharmaka mit verschieden starker Blut-Hirn-Gängigkeit in Zusammenhang stehen. Sie dürften vielmehr Ausdruck unterschiedlicher Wirksamkeit an ihrem Angriffspunkt sein.

Beim Menschen liegen die Blut-Wirkkonzentrationen von Methohexital mit 7.2 mg% (Whitwam, 1972) um das 72fache höher als für Etomidat mit 0.1 mg% (Ghoneim u. Van Hamme, 1979). Beim Warmblüter erscheint indessen die Zuordnung der Blutkonzentrationen zu ihrer anästhetischen Wirkung wegen der Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Inhalations- und Injektionsanästhetika auf der Basis der vorhandenen Daten nicht zuletzt wegen uneinheitlicher Kriterien zur Beurteilung der Narkosetiefe problematisch. Während sich nämlich bei Inhalationsnarkosen in der Einleitungsphase die

Blutkonzentrationen allmählich den anästhetischen Grenzkonzentrationen nähern, liegen die Blutkonzentrationen bei intravenösen Injektionsnarkosen initial weit oberhalb der anästhetischen Grenzkonzentrationen, die erst in der Umverteilungsphase erreicht werden. Als Vergleichskonzentrationen bieten sich deshalb bei den Injektionsanästhetika jene Blutkonzentrationen in der Umverteilungsphase an, bei denen die Patienten oder Tiere gerade noch oder gerade nicht mehr auf einen definierten Schmerzreiz reagieren. Nach den eigenen Beobachtungen an Fischen, bei denen diese Problematik aufgrund der Angleichung der Aufnahmekinetiken nicht besteht, nimmt die anästhetische Potenz der hier analysierten Anästhetika in der Reihenfolge Etomidat, Halothan, Methoxyfluran, Methohexital, Enfluran und Hexobarbital ab, wobei sich, beginnend mit Etomidat, folgende Potenzrelationen ergeben: 2123:26:23:22:15:1.

4.3. Wirkungsvergleich auf der Basis der Dosis

Soweit stützt sich der Vergleich auf Unterschiede in den Wirkkonzentrationen. Traditionell und wohl hauptsächlich aus praktischen Gründen werden Injektionsanästhetika auf der Basis von aus Dosis-Wirkungsbeziehungen abgeleiteten ED_{50}-Werten verglichen, ein Konzept,das sich für Inhalationsanästhetika an Lungenatmern zwar kaum anwenden läßt, wohl aber bei Fischen, weil hier die aufgenommenen Mengen für Inhalationsanästhetika ebenso wie für Injektionsanästhetika relativ einfach zu ermitteln sind. Es war deshalb ein weiteres Anliegen, in den eigenen Versuchen den Wirkungsvergleich zwischen den verschiedenen Anästhetika auch auf der Grundlage von Dosierungen vorzunehmen.

Auf den ersten Blick scheinen beide Verfahren gleichwertig zu sein (Abb. 3, S. 21 und Abb. 5, S. 23), denn nach den aufgenommenen Mengen zu urteilen, ergibt sich für die Injektionsanästhetika eine ähnliche Reihenfolge ihrer Potenz mit großen Unterschieden zwischen Etomidat und Hexobarbital, während Methohexital auch unter diesem Aspekt mit den Inhalationsanästhetika einen mittleren Rang einnimmt. Dennoch bestehen im Detail beträchtliche Unterschiede, und zwar quantitativ, wenn man die hier gefundenen Potenzrelationen mit ED_{50}-Werten von Lungenatmern vergleicht, hingegen qualitativ bei den Inhalationsanästhetika, denn hier stellt sich

die Reihenfolge der Wirkungsstärken umgekehrt dar.

In den eigenen Versuchen unterscheiden sich die äquieffektiven Dosen bei den intravenösen Anästhetika nämlich um mehrere Zehnerpotenzen, während nach intravenöser Injektion an der Ratte und in ähnlicher Weise auch am Menschen für Etomidat und Methohexital mit einer ED_{50} von 0.6 bzw. 3.5 mg/kg die äquieffektiven Dosen nur um den Faktor sechs differieren (Renemann u. Janssen, 1976).

Diese Unterschiede werden verständlich, wenn man bedenkt, daß sich die Aufnahmemengen in den eigenen Versuchen an der Wirkung orientieren, d. h. die Aufnahme ist hier auf eine relativ kurze Zeitspanne von nur zwei Minuten limitiert. Demgegenüber werden bei intravenöser Applikation vorberechnete Mengen injiziert, die weit über der anästhetischen Grenzkonzentration liegende Plasmakonzentrationen zur Folge haben, wobei ein im einzelnen unbekannter Anteil der applizierten Substanz in extrazerebrale Gewebe umverteilt wird (Price et al. 1960). Dieser Anteil,der für die Wirkung am Gehirn ohne Bedeutung ist, aber in die Berechnung der ED_{50} eingeht, wird je nach der Eiweiß- bzw. Gewebsbindungskapazität, die ihrerseits eng mit der Lipidlöslichkeit korreliert (Büch 1977), für die einzelnen Anästhetika unterschiedlich groß sein.

Was nun die Widersprüche bei den Wirkungsrelationen der Inhalationsanästhetika betrifft, stellt sich Methoxyfluran

unter Vergleich der Dosen im Verhältnis zu Enfluran und Halothan nur noch halb so wirksam (Potenzrelation 0.5 bzw. 0.8) wie unter Berücksichtigung äquieffektiver Wirkkonzentrationen dar; denn offensichtlich nehmen Fische für den gleichen Effekt deutlich größere Mengen von Methoxyfluran als von Enfluran oder auch Halothan auf (Tab. 2, S. 30). Ebenso wie für die Injektionsanästhetika, so sind auch für die Inhalationsanästhetika die Lipidlöslichkeit und die Eiweißbindungskapazität zu berücksichtigen; denn nach den Verteilungskoeffizienten zu urteilen, ist die Affinität von Methoxyfluran für alle soweit untersuchten Gewebe wie Leber, Niere und Muskulatur um das Vier- bis Fünffache höher als die von Halothan, für Fettgewebe sogar um das Zehnfache (Steward et al., 1973). Demnach sind die injizierten bzw. von einem Außenmedium aufgenommenen Mengen von Anästhetika nur dann ein Vergleichsmaß ihrer Wirkungen am ZNS, wenn ihre Affinität für extrazerebrale Gewebe annähernd identisch ist. Das ist aber bei diesen Anästhetika im Hinblick auf die recht beträchtlichen Unterschiede in ihrer Lipophilie sowie Eiweiß- und Gewebsaffinität mit Sicherheit auszuschließen. Je nach der Lipophilie der Pharmaka werden also die ED_{50}-Werte und die relativen anästhetischen Potenzen im Verhältnis zueinander über- bzw. unterschätzt, so daß offenbar, wie bei den Inhalationsanästhetika deutlich wurde, sogar die Wirkungsstärke in Abhängigkeit vom methodischen Ansatz - Do-

sis gegenüber Konzentrations-Wirkungsbeziehung - entgegengesetzt beurteilt werden müssen.

Man muß deshalb den Schluß ziehen, daß die beiden Verfahren zur Beurteilung der Wirkungsstärke von Anästhetika nicht gleichwertig sind. Solange Methoden zur Bestimmung der Konzentration am - bisher nicht einmal exakt bekannten - anästhetischen Wirkort nicht vorhanden sind und auch keine befriedigende Methode zur Messung der Gehirnkonzentrationen zur Verfügung steht, empfiehlt sich zur Beurteilung der Wirkstärke von Anästhetika nach unseren eigenen experimentellen Ergebnissen das von OVERTON schon 1901 inaugurierte und von DAS (1975) verfeinerte Konzept der minimalen Blutkonzentration als universelles auf Injektions- wie Inhalationsanästhetika anwendbares Prinzip.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Studie war es, die anästhetischen Potenzen von Injektions- und Inhalationsanästhetika miteinander zu vergleichen. Bei Lungenatmern wirft dieser Versuch wegen prinzipieller Unterschiede in der Pharmakokinetik beider Substanzgruppen Probleme auf, denn Inhalationsanästhetika fluten kontinuierlich über die Lunge an, Injektionsanästhetika dagegen werden im Bolus injiziert, und ihre Blut- und Gehirnkonzentration sinken durch Umverteilung rasch ab. Definitionsgemäß und aus praktischen Gründen wird die Wirksamkeit nach unterschiedlichen Kriterien beurteilt, nämlich bei Inhalationsanästhetika auf der Basis ihrer alveolären Konzentrationen, bei Injektionsanästhetika an Hand von Dosen pro Körpergewicht. Um die Wertigkeit beider Dosierungskonzepte im Hinblick auf die anästhetische Potenz beider Substanzen zu überprüfen, wurden Versuche an Fischen unternommen, da sie Injektions- wie Inhalationsanästhetika durch die Kiemenmembran aus dem Umgebungswasser unter Angleichung der Pharmakokinetiken aufnehmen und somit ein geeignetes Modell für den angestrebten Wirkungsvergleich bieten.

An etwa 400 tropischen Süßwasserfischen (Xiphophorus Helleri) wurde die Wirksamkeit der Inhalationsanästhetika Halothan, Methoxyfluran und Enfluran sowie der Injektionsanä-

sthetika Hexobarbital, Methohexital und Etomidat bei konstanter Temperatur untersucht. Gemessen wurden für mehrere Konzentrationen eines jeden Anästhetikums die Zeiten zwischen dem Einsetzen der Tiere in das Testbad und dem Verlust der Stellreflexe, einem für die Fischnarkose anerkannten Kriterium. Aus diesen Daten ermittelte Konzentrationswirkungsbeziehungen lieferten, über Regressionsfunktionen interpoliert, äquieffektive Testbadkonzentrationen für eine mittlere Einschlafzeit von 2 min. Die Tiere wurden unter diesen Testbadkonzentrationen narkotisiert, der Konzentrationsabfall im Testbad verfolgt und hieraus die aufgenommene Anästhetikummenge berechnet.

Die mittleren Einschlafzeiten waren wirkstoff- und konzentrationsabhängig. Die äquieffektiven Testbadkonzentrationen, die unter den gegebenen Bedingungen mit den Serumkonzentrationen annähernd übereinstimmten, nahmen in folgender Reihenfolge zu: Etomidat (0.7 µmol%), Methoxyfluran (58 µmol%), Methoxyfluran (63 µmol%), Halothan (65 µmol%), Enfluran (99 µmol/%), Hexobarbital (1500 µmol%), die bis zum Narkoseeintritt aufgenommenen Narkosemittelmengen in der Reihenfolge: Etomidat (0.001 µmol/g Fisch), Enfluran (0.13 µmol/g), Methohexital (0.17 µmol/g), Halothan (0.22 µmol/g), Methoxyfluran (0.26 µmol/g) und Hexobarbital (6 µmol/g).

Zunächst ist es gleichgültig, ob man die anästhetische Potenz aufgrund der Testbad- bzw. Serumkonzentrationen oder aufgrund der aufgenommenen Mengen beurteilt - Etomidat stellt als potentestes Pharmakon das eine Extrem, Hexobarbital als das am wenigsten potente das andere Extrem dar. Alle anderen Pharmaka nehmen einen mittleren Rang ein. Gerade in dieser mittleren Gruppe wird indessen deutlich, daß beide Betrachtungsweisen nicht zum gleichen Ergebnis führen; denn offensichtlich ändert sich die Reihenfolge bei den Inhalationsanästhetika. Unter dem Blickwinkel der Konzentration ist Methoxyfluran doppelt so wirksam wie Enfluran, zum genau entgegengesetzten Ergebnis kommt man beim Vergleich der aufgenommenen Dosen.

Wegen der unterschiedlichen Lipophilie und Proteinbindung der einzelnen Pharmaka wird ein verschieden großer Anteil in extrazerebralen Geweben angereichert, der zwar in den Vergleich der Potenzen auf der Basis der verabreichten Dosen mit eingeht, den abzuschätzen jedoch schwierig ist. Da dieser Anteil den Wirksamkeitsvergleich an Hand der Blutkonzentrationen nicht beeinflußt, sind diese unter den derzeitigen Gegebenheiten vorzuziehen. Am Fisch ergibt sich dann folgende Relation der anästhetischen Potenzen: Hexobarbital = 1, Enfluran = 15, Methohexital = 22, Methoxyfluran = 23, Halothan = 26 und Etomidat = 2123.

6. LITERATUR

1. ADAM, H., Schirner,H., Walvig,F.: Versuche zur Narkose und Relaxation von Myxina glutinosa L. (Cyclostoma, Vertebrata). Zool. Anz. 168, 216 - 228, 1962
2. ALBERS, C. in: Hill,,R. W.: Comparative physiology of animals: an environmental approach. 197 - 203, 1976. Harper & Row, New York
3. BONATH, K.: Narkose der Reptilien, Amphibien und Fische. Paul Parey Verlag, Hamburg 1978
4. BOURNE, J. G.: Uptake, elimination and potency of the inhalational anaesthetics. Anaesthesia 19, 12 - 32, 1964
5. BRAND, L., Lester, C. M., Snell, M. McM., Vrindten, P., Dayton, P. G.: Physiologic disposition of methohexital in man. Anesthesiology, 24, 331 - 335, 1963
6. BREIMER, D. D., Honhoff, C., Zilly, W., Richter, E., van Rossum, J.M.: Pharmacokinetics of hexobarbital in man after intravenous infusion. J. Pharmacokin. Biopharm. 3, 1 - 11, 1975
7. BÜCH, L. in W. Forth, D. Henschler, W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage, Mannheim 1977
8. CHERKIN, A., Catchpool, J. F.: Temperature dependence of anesthesia in goldfish. Science 144, 1460-1462,1964

9. CHILD, K. J., Currie, J. P., Davis, B., Dodds, M.G., Pearce, D.R., Twissell, D.J.: The pharmacological properties of CT1341 - a new steroid anaesthetic agent. Brit. J. Anaesth. 43, 2 - 13, 1971

10. DAS, B. B.: Minimum blood concentration - a universal concept of anaesthetic potency. Brit. J. Anaesth. 47, 881 - 884, 1975

11. GHONEIM, M. M., Van Hamme, M. J.: Hydrolysis of Etomidate. Anesthesiology 50, 227 - 229, 1979

12. EGER, E. I. II., Saidman, L. J., Brandstater, B.: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. Anesthesiology 26, 756 - 763, 1965

13. HEYKANTS, J., Brugmans, J., Doenicke, A.: On the pharmacokinetics of etomidate (R 26490) in human volunteers: plasma levels, metabolism and excretion. Janssen Research Products Information Service, 1973

14. JANSSEN, P. A., Niemegeers, C. J. E. and Marsboom, R. P. H.: Etomidate, a potent non-barbiturate hypnotic. Intravenous etomidate in mice, rats, guinea-pigs, rabbits and dogs. Arch. int. Pharmacodyn. 214, 92 - 132, 1975

15. KURZ, H., Friemel, G.: Artspezifische Unterschiede der Bindung an Plasmaproteine. Naunyn-Schmiedeberg`s Arch. Pharmacol. 257, 35 - 36, 1967

16. LIN, Y.-J., Awazu, S., Hanano, M., Nogami, H.: Pharmacokinetic aspects of elimination from plasma and distribution to brain and liver of barbiturates in rat. Chem. Pharm. Bull. 21, 2749 - 2756, 1973

17. MANNES, G. A., Dönicke, A.: Protein binding of etomidate. In: Doenicke (Hrsg.): Etomidate. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1976

18. OVERTON, E.: Studien über die Narkose. Gustav Fischer Verlag, Jena 1901

19. PRICE, H. L., Kovnat, P. J., Safer, J. N., Conner, E. H., Price, M. L.: The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narcosis. Clin. Pharmacol. Therap. 1, 16 - 22, 1960

20. QUASHA, A. L., Eger, E. I., Tinker, J. H.: Determination and application of MAC. Anesthesiology 53, 315 - 334, 1980

21. RENEMANN, R. S., Janssen, P. A. J.: The experimental pharmacology of etomidate, a new potent, short-acting hypnotic. In: Doenicke, A. (Hrsg.): Etomidate. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1976

22. SCHUH, F. T.: Enflurane (Ethrane^{R}) - Pharmakologie und klinische Aspekte eines neuen Inhalationsnarkotikums. Anaesthesist 23, 273 - 280, 1974

23. STEWARD, A., Allott, P.R., Cowles, A.L., Mapleson, W.

W.: Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. Brit. J. Anaesth. 45, 282 - 293, 1973

24. THIENPONT, D.: Immobilisation et anesthesie des poissons. Bull. Soc. Zool. 35, 12 -18, 1965

25. WHITWAM, J. G.: The pharmacology of brietal sodium (Methohexital sodium). In: Lehmann, C. (Hrsg.): Das Ultrakurznarkotikum Methohexital. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1972

Herrn Prof. Dr. med. ARNDT danke ich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau PÜTZ für die mit großer Sorgfalt ausgeführten Laborarbeiten, Herrn KROSSA für die Hilfe in vielen technischen Fragen sowie Frau NEBERT für die sorgfältig gezeichneten Graphiken.

Vielen Dank auch Herrn Prof. Dr. med. NOACK und Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. BORCHARD für die freundliche Hilfe bei den spektralphotometrischen Untersuchungen.

Die Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.

LEBENSLAUF

Am 11. Mai 1955 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Karl Rathmer und seiner Frau Maria, geb. Thesing, in Stadtlohn i. Westf. geboren.

1962 Einschulung in die Volksschule Stadtlohn.

1966 - 1974 Besuch des Alexander-Hegius-Gymnasiums in Ahaus.

1974 Abitur und Beginn des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf.

1976 Ärztliche Vorprüfung.

1977 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

1979 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

1980 Staatsexamen.

Seit Februar 1981 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Neuropathologischen Institut der Universität Düsseldorf tätig.

FOTODRUCK J. MAINZ — Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen